

Följsamhet till ordination en av utmaningarna i epilepsivården

LÄKEMEDELSBEHANDLING OCH PATIENTINFORMATION YTTERLIGARE PRÖVNINGAR FÖR DEN BASALA VÅRDEN

Precis före pandemin lanserade Socialstyrelsen nationella riktlinjer för epilepsi [1]. Dessa betonar regelbunden sjukvårdskontakt de första åren efter diagnos, då behandling ska provas ut och patienten bli väl förtrogen med sin sjukdom. Multiprofessionella team ska finnas. Den vars epilepsi inte svarar på läkemedel ska remitteras för avancerad utredning och, i utvalda fall, epilepsikirurgi. För det stora flertalet är emellertid kvaliteten i den basala sjukvården viktigast. Det gäller att få rätt läkemedel, rätt information och adekvat uppföljning. I Sverige bedrivs aktiv forskning inom dessa områden, men att omsätta kunskapen i praktik är inte lätt. Epilepsisjukvården står inför stora utmaningar. I den här artikeln belyses områden där aktuella studier tyder på förbättringspotential utifrån nationella riktlinjer.

Resultat av läkemedelsbehandling

Det finns fler än tjugofem epilepsiläkemedel som används vid olika typer av epilepsi, men skral evidens för skillnader i effekt mellan läkemedel som används vid samma epilepsityp. Således väljs läkemedel efter både epilepsi- och individfaktorer, som ålder, kön och samsjuklighet. I en ofta citerad studie från Skottland blev hälften anfallsfria med sitt första läkemedel, medan övriga hade bristande effekt eller intolerabla biverkningar [2]. Hos äldre patienter fann finländska forskare en något mer



Johan Zelano
professor,
överläkare,
Göteborgs universitet,
Göteborg
• johan.zelano@neuro.gu.se

gynnsam prognos, vilket är viktigt att ha i åtanke när demografin förändras [3]. Båda studierna är observationsstudier, men tycks visa att ungefär två tredjedelar av patienterna till slut uppnår anfallsfrihet. Att hitta rätt behandling kan ta tid. Läkemedel behöver väljas omsorgsfullt, så att preparat med hög sannolikhet för framgång provas tidigt. Viktigt är också att systematiskt prova ut rätt dos.

medel behöver väljas omsorgsfullt, så att preparat med hög sannolikhet för framgång provas tidigt. Viktigt är också att systematiskt prova ut rätt dos.

Vad är bäst? Stora studier och stordata

Många patienter frågar vilket läkemedel som är bäst för dem. Randomiserade provningar inom epilepsi ska visa att läkemedel har effekt mot anfall och uppfyller myndighetskrav för godkännande. Att jämföra alla epilepsiläkemedel i randomiserade provningar för varje patientgrupp är emellertid statistiskt och logistiskt omöjligt. Det saknas biomarkörer för anfall, så studier kräver täta återbesök, och det är svårt att studera så specifika grupper att resultatet blir kliniskt användbart. En serie randomiserade öppna provningar i Storbritannien har jämfört läkemedels effektivitet i rutinsjukvård [4-7], men också kritiserats för alltför vida inklusionskriterier. Studier av epilepsi med viss etiologi har i stället svårt att rekrytera forskningspersoner.

Med dessa begränsningar för randomiserade studier blir observationsstudier viktiga som kompletterande kunskapskälla för hur läkemedlen ska användas i praktiken. Register ger tillgång till stora material. Vi har studerat alla som fått epilepsi i Sverige 2007-2019 [8] och kunnat analysera retentionsgrad också i grupper som sällan deltar i traditionella studier, som barn eller personer med annan hjärnsjukdom [9, 10]. Retention avser den andel som fortsätter använda läkemedlet, och mättet anses integrera effekt och tolerabilitet. Register används också för att studera läkemedels-säkerhet, vilket är av brett intresse, då epilepsiläkemedel också används inom psykiatri samt vid smärta och huvudvärk. Danska forskare har exempelvis studer-

at missbildningsrisker [11] och sett att lamotrigin inte gav ökad mortalitet vid viss hjärtsjukdom, trots att amerikanska myndigheter varnat för teoretisk arytmogenitet [12]. I Sverige hade personer med epilepsi efter stroke som fick lamotrigin lägre mortalitet än de som fick karbamazepin [13].

På sikt finns en förhoppning att stora datamängder, tillsammans med andra studier och expertåsikter, ska bidra till skraddarsydd behandling. Huruvida skandinaviska register eller amerikanska försäkringsdatabaser blir den viktigaste datakällan återstår att se. Trevande försök har gjorts med AI [14]. Parallellt sker en utveckling av internetverktyg för att underlätta läkemedelsval eller identifiering av kandidater för epilepsikirurgi [9, 15].

Hur bra är svensk epilepsibehandling?

God epilepsibehandling innebär att man prövar ett första väl valt läkemedel, ökar dosen till anfallsfrihet eller intolerabla biverkningar och byter behandling om det behövs. Av vuxna i Sverige med nydebuterad epilepsi 2007-2019 hade 58-72 procent kvar sitt första läkemedel efter ett år [8]. Dessvärre visade en senare studie i Västra Götalandsregionen att motsvarande andel av över 500 vuxna som påbörjade epilepsibehandling efter 2020 var 80 procent [16]. Det är troligen för högt om endast 50-60 procent tros ha god effekt av sitt första läkemedel. En viss pandemieffekt finns förhoppningsvis. Levetiracetam och lamotrigin var de vanligaste valen, i linje med aktuella rekommendationer [17].

Ordinationsföljsamhet och biverkningar

Målet med behandling är anfallsfrihet med minimala biverkningar. Av över 400 deltagare i en prospektiv studie vid neurologmottagningarna i Västra Götalandsregionen uppgav över 30 procent att de hade biverkningar; de vanligaste var trötthet och kognitiva problem [18]. Förekomst av biverkningar ökade med antalet epilepsiläkemedel hos deltagarna, men därutöver fanns få prediktorer för vem som skulle drabbas. Polyterapi ger inte alltid mer bi-

HUVUDBUDSKAP

- Nationella riktlinjer för epilepsi betonar tät sjukvårdskontakt efter diagnos, aktiv behandlingsutprovning och patientinformation.
- I Sverige bedrivs aktiv forskning, och aktuella studier tyder på förbättringspotential inom flera områden som berörs i nationella riktlinjer.
- Implementering av ny kunskap är en utmaning, givet resurssituationen.



Foto: Mostphotos

Målet med epilepsibehandling är anfallsfrihet med minimala biverkningar.

verkningar än monoterapi, och även andra forskare har konstaterat att biverkningskänslighet är väldigt individuell [19]. Närmare 40 procent uppgav att de hade glömt att ta sina läkemedel flera gånger det senaste året [20]. Enkäter fångar följsamhet i grova drag snarare än exakt dosintag, men andelen ligger nära internationella sammanställningar [21]. Resultaten ger viss tyngd åt riktlinjen om täta sjukvårdskontakter initialt, så att biverkningar och följsamhet kan diskuteras.

Patientinformation kan bli bättre

Nationella riktlinjer betonar patientinformation, särskilt till kvinnor i fertil ålder.

»Epilepsi ska inte medföra onödiga begränsningar eller stigmatisering. Samtidigt är det – bilkörning undantaget – patienten som avgör vilka risker hen vill ta. För det fordras korrekt information.«

Epilepsiläkemedels fosterskadande potential studeras i register, och Karolinska institutet har en ledande roll i det europeiska registret [22]. Avvägningen mellan behandlings- och anfallsrelaterade risker kan vara komplex och måste individanpassas. Valproat är extra fosterfarligt, och skarpa restriktioner finns sedan 2019. Liknande begränsningar infördes nyligen för topiramat.

Personer med epilepsi behöver också få

information om anfallsrelaterade risker. För bilkörning finns föreskrifter, men en studie på sex svenska sjukhus fann brister vad gäller att uppmärksamma patienter på att anfall innebär medicinsk olämplighet och därmed körförbud [23]. Riskinformation behövs också om vatten, höjder och farliga miljöer. En populationsbaserad svensk studie fann ökad risk för olyckor bland personer med epilepsi, däribland sexfaldigt ökad risk för drunkning och 41 procent ökad risk för fallskador [24]. Risken var störst de första två åren efter diagnos, vilket visar att informationen behöver ges tidigt. Konsultationsteknikt finns förstås utmaningar. Epilepsi ska inte medföra onödiga begränsningar eller stigmatisering. Samtidigt är det – bilkörning undantaget – patienten som avgör vilka risker hen vill ta. För det fordras korrekt information.

En svår informationsaspekt gäller plötslig oväntad död i epilepsi (SUDEP), ett annat område där KI bidragit med viktiga studier [25, 26]. Risken för SUDEP är omkring 1/1 000 patientår och nära knuten till frekvensen tonisk-kloniska anfall. Internationellt rekommenderas att sjukvården ska informera om SUDEP, med tonvikt på den låga risken och vad patienten själv kan påverka, exempelvis ordinationsföljsamhet [20]. En svensk praxis är inte utvecklad. SUDEP är inte det enda område där det har varit svårt att implementera internationella informationstrender. En enkätstudie i Sverige och Norge om valproatrestriktionerna visade att dessa var väl kända i båda länderna, men att färre svenska neurologer använde informationsmaterialet som tagits fram av företag och myndigheter [27].

Utmaningar framöver

Den samlade bilden är att sjukvården be-

höver bli bättre på uppföljning och patientinformation. I en tid av resursåstramning behövs förmodligen både innovativa lösningar och prioriteringar. Digitaliseringen kan hjälpa till, men dess potential ska inte överdrivas. Ett verktyg för information inför och dosjustering under graviditet baserat på 1177.se har till exempel minskat behovet av telefonkontakter och är uppskattat av både sjukvård och patienter [28]. Samtidigt behövs också samtal, givet informationens natur. En betydande andel gravida patienter föredrar också en kombination av telefon och digital kontakt under graviditeten.

En annan utmaning ligger i prioriteringar. Redan i dag är köerna långa. Resurserna behöver riktas till patienterna med störst behov, som nydiagnostiserade och personer med svårbehandlad epilepsi eller samsjuklighet. Utvecklingen tvingar förmodligen fram en mer agil epilepsivård, fokuserad inte på återbesök för alla utan på smartare monitorering och stegrade insatser vid behov. Utan aktiva åtgärder av vårdgivare och profession är risken för ojämlikhet dessvärre betydande, med bättre vård för patienter med god förmåga att navigera i sjukvårdssystemet. Kunskapsspridning, innovation och prioritering på strikt medicinsk grund kommer att behövas om nationella riktlinjer ska uppfyllas. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har uppburit föreläsararvode vid icke-produktrelaterade utbildningar av sjukvårdspersonal från UCB och Eisai. Som anställd vid Sahlgrenska universitetssjukhuset (utan personlig ersättning) prövare eller medprövare i kliniska prövningar inom epilepsi sponsrade av UCB, SK-life science, GW Pharma, Angelini Pharma och Bial.

● Författaren är vice ordförande i Svenska epilepsisällskapet och redaktionsrådsmedlem för tidningen Neurologi i Sverige.

Citera som: Läkartidningen. 2024;121:23189

REFERENSER

- Håkansson S, Zelano J. Big data analysis of ASM retention rates and expert ASM algorithm: a comparative study. *Epilepsia*. 2022;63(6):1553-62.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al; EURAP Study Group. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018;17(6):530-8.
- Mahler B, Carlsson S, Andersson T, et al. Risk for injuries and accidents in epilepsy: a prospective population-based cohort study. *Neurology*. 2018;90(9):e779-89.
- Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, et al. The incidence of SUDEP: a nationwide population-based cohort study. *Neurology*. 2017;89(2):170-7.
- Lisovska K, Gustafsson E, Klecki J, et al. An online tool for information to women with epilepsy and therapeutic drug monitoring in pregnancy: design and pilot study. *Epilepsia Open*. 2021;6(2):339-44.

REFERENSER

- Nationella riktlinjer för vård vid epilepsi. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2019. Artikelnr 2019-2-8.
- Chen Z, Brodie MJ, Liew D, et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol.* 2018;75(3):279-86.
- Bruun E, Kälviäinen R, Keränen T. Outcome of initial antiepileptic drug treatment in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res.* 2016;127:60-5.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al; SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9566):1016-26.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al; SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9566):1000-15.
- Marson A, Burnside G, Appleton R, et al; SANAD II collaborators. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10282):1375-86.
- Marson A, Burnside G, Appleton R, et al; SANAD II collaborators. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10282):1363-74.
- Håkansson S, Zelano J. Big data analysis of ASM retention rates and expert ASM algorithm: a comparative study. *Epilepsia.* 2022;63(6):1553-62.
- Asadi-Pooya AA, Beniczky S, Rubboli G, et al. The EpiPick algorithm to select appropriate antiseizure medications in patients with epilepsy: validation studies and updates. *Epilepsia.* 2022;63(1):254-5.
- Håkansson S, Wickström R, Zelano J. Selection and continuation of antiseizure medication in children with epilepsy in Sweden from 2007 to 2020. *Pediatr Neurol.* 2023;144:19-25.
- Christensen J, Trabjerg BB, Sun Y, et al. Prenatal exposure to valproate and risk of congenital malformations – could we have known earlier? A population-based cohort study. *Epilepsia.* 2021;62(12):2981-93.
- Christensen J, Trabjerg BB, Dreier JW. Cardiac morbidity and mortality associated with the use of lamotrigine. *Epilepsia.* 2022;63(9):2371-80.
- Larsson D, Bafitü A, Johannessen Landmark C, et al. Association between antiseizure drug monotherapy and mortality for patients with poststroke epilepsy. *JAMA Neurol.* 2022;79(2):169-75.
- Devinsky O, Dilley C, Ozezy-Flato M, et al. Changing the approach to treatment choice in epilepsy using big data. *Epilepsy Behav.* 2016;56:32-7.
- Lukmanji S, Altura KC, Rydenhag B, et al. Accuracy of an online tool to assess appropriateness for an epilepsy surgery evaluation – a population-based Swedish study. *Epilepsy Res.* 2018;145:140-4.
- Larsson D, Mroue D, Andrén K, et al. Antiseizure medication selection and retention for adult-onset focal epilepsy in a Swedish health service region: a population-based cohort study. *Epilepsia.* 2023;64(10):2617-24.
- Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling av epilepsi – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2019;30(3).
- Zelano J, Nika O, Asztely F, et al. Prevalence and nature of patient-reported antiseizure medication side effects in a Swedish regional multi-center study. *Seizure.* 2023;113:23-7.
- Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, et al; SOPHIE Study Group. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2010;51(5):797-804.
- Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice guideline summary: sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology.* 2017;88(17):1674-80.
- Mendorf S, Prell T, Schönenberg A. Detecting reasons for nonadherence to medication in adults with epilepsy: a review of self-report measures and key predictors. *J Clin Med.* 2022;11(15):4308.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al; EURAP Study Group. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol.* 2018;17(6):530-8.
- Al-Jashami F, Berglund M, Bergström L, et al. Utrymme för förbättringar vid akutbesök för epilepsianfall. *Läkartidningen.* 2020;117:FXFP.
- Mahler B, Carlsson S, Andersson T, et al. Risk for injuries and accidents in epilepsy: a prospective population-based cohort study. *Neurology.* 2018;90(9):e779-89.
- Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, et al. Clinical risk factors in SUDEP: a nationwide population-based case-control study. *Neurology.* 2020;94(4):e419-29.
- Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, et al. The incidence of SUDEP: a nationwide population-based cohort study. *Neurology.* 2017;89(2):170-7.
- Zelano J, Sveberg L, Taubøll E, et al. Valproate restrictions in Sweden and Norway: online survey suggests implementation deficit. *Acta Neurol Scand.* 2022;145(5):551-6.
- Lisovska K, Gustafsson E, Kleckli J, et al. An online tool for information to women with epilepsy and therapeutic drug monitoring in pregnancy: design and pilot study. *Epilepsia Open.* 2021;6(2):339-44.

SUMMARY

An increasing prevalence of epilepsy and stagnating or decreasing health care resources makes nationwide implementation challenging

The Swedish national guidelines for epilepsy stipulate regular health care contacts in the years following diagnosis, referral for epilepsy surgery in cases of pharmacoresistant epilepsy, multidisciplinary teams, and adequate patient information particularly for women of childbearing age. The last years have seen advances in many research areas of relevance for the basic epilepsy care, and Sweden has contributed regarding pharmacotherapy, seizure-related risks, sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP), and digital tools. An increasing prevalence of epilepsy and stagnating or decreasing health care resources makes nationwide implementation of this knowledge challenging and increases the risk of unequal access to care. Innovation and focus on prioritized groups, such as newly diagnosed and persons with pharmacoresistant epilepsy or comorbidities, will be needed.